

518111

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/105904 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 47/30**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/05830**

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juni 2003 (04.06.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 26 098.2 12. Juni 2002 (12.06.2002) **DE**

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **DORMANN, Jörg, Martin** [DE/DE]; Ulmer
Strasse 6/2, 89134 Blaustein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WOLF, Hans-Uwe**
[DE/DE]; Lisztstrasse 10, 89231 Neu-Ulm (DE).

(74) Anwalt: **PFENNING, MEINIG & PARTNER GbR**;
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **CALIXARENES FOR USE AS EXCIPIENT FOR AN ACTIVE SUBSTANCE**

(54) Bezeichnung: **CALIXARENE ALS WIRKSTOFF-TRÄGERSYSTEM**

(57) Abstract: The invention relates to an active substance excipient system, wherein the excipients are selected from the group of calixarenes or resorcinararenes. Said macromolecular excipients serve for transport of the active substance to the location of action and to a dosage and time-defined release of the same there. Metabolism, kinetics and release mechanism can be controlled by chemically modifying the excipient in a purposeful manner.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Wirkstoff-Trägersystem, bei dem Träger aus der Gruppe der Calixarene oder Resorcinararene ausgewählt werden. Diese makromolekularen Träger dienen zum einen dem Transport dieses Wirkstoffs an dem Wirkort und zum andern der dortigen in bezug auf Dosis und Zeitraum definierten Freisetzung. Durch gezielte chemische Veränderung des Trägers können sowohl Metabolismus, Kinetik sowie Freisetzungsmechanismus gesteuert werden.

WO 03/105904 A1

Wirkstoff-Trägersystem

Die Erfindung betrifft ein Wirkstoff-Trägersystem, bei dem Träger aus der Gruppe der Calixarene oder Resorcinarene ausgewählt werden. Diese makromolekularen Träger dienen zum einen dem Transport dieses Wirkstoffs an den Wirkort und zum anderen der dortigen in bezug auf Dosis und Zeitraum definierten Freisetzung. Durch gezielte chemische Veränderung des Trägers können sowohl Metabolismus, Kinetik sowie Freisetzungsmechanismus gesteuert werden.

Die lokale Anwendung von Wirkstoffen und deren Optimierung spielt seit Jahren in der pharmazeutischen Forschung eine große Rolle. Dabei stehen die pharmakokinetischen Gesichtspunkte wie der Transport, die Verteilung und die Freisetzung des Wirkstoffes im Vordergrund. Aus dem Stand der Technik bekannte Lösungswege basierten bislang darauf, daß der Wirkstoff entsprechend den pharmakokinetischen Voraussetzungen

derivatisiert wurde. Ein weiterer Ansatzpunkt beruhte darauf, daß die Galenik des Arzneimittels für die jeweilige Applikationsform optimiert wurde.

5 Ebenso wurden bislang Trägersysteme verwendet, mit denen der Transport des Wirkstoffs an den gewünschten Wirkort ermöglicht wird. Hierbei sind einige wichtige Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

10 1. Die Wirkstoffaufnahme (Resorption):
Hierbei spielen Substanzeigenschaften (wie z.B. Wasserlöslichkeit, Lipophilie, Molekülgröße, Säure- oder Basecharakter, die Galenik) und die Wechselwirkungen mit anderen Substanzen (synergistisch oder antagonistisch) eine wesentliche
15 Rolle.

2. Die Verteilung (Distribution):
Hierfür stehen Faktoren wie die Pharmakokinetik sowie die Membrangängigkeit (z.B. durch Diffusion, Filtration, Carrier-vermittelter Transport oder vesikulärer Transport) im Vordergrund.
20

3. Die Speicherung (Bindung).
25

4. Die Elimination:
Hierbei geht es vor allem um den metabolischen Abbau der Substanzen.

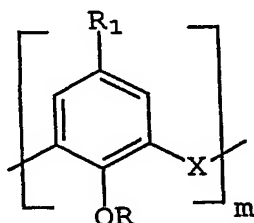
30 Eine zufriedenstellende Lösung all dieser Gesichtspunkte für ein Trägersystem konnte bisher jedoch nicht erreicht werden.

35 Ausgehend hiervon war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Wirkstoff-Trägersystem bereitzustellen, das die Nachteile des Standes der Technik beseitigt

und mit dem sowohl der Transport als auch die Freisetzung des Wirkstoffes gezielt gesteuert werden kann.

Diese Aufgabe wird durch das Wirkstoff-Trägersystem mit dem Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Die weiteren abhängigen Ansprüche zeigen vorteilhafte Weiterbildungen auf. In Anspruch 9 wird die Verwendung von Calixarenen bzw. Resorcinarenen als Trägersysteme für Wirkstoffe beschrieben.

Erfindungsgemäß wird ein Wirkstoff-Trägersystem bereitgestellt, das aus mindestens einem Trägermolekül aus der Gruppe der Calixarene der allgemeinen Formel I



mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen Aminosäuren, Zucker oder Kronenether,

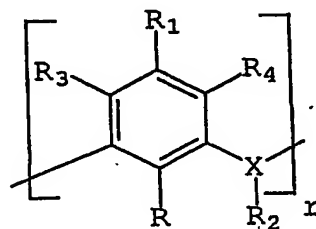
R₁ = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodextrine, Purinbasen, Pyrimidinbasen oder Azophenylfarbstoffe,

X = Methylen, S, O, N, P oder Si und

$m = 4, 5, 6$ oder 8 , wobei die aromatischen Systeme Heteroatome aufweisen können, z.B. als Pyridin-Derivat,

und/oder der Resorcinarene der allgemeinen Formel II

II



mit $R = H$, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen oder Aminosäuren,

$R_1 = H$, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclodextrine, Purinbasen, Pyrimidinbasen oder Azophenylfarbstoffe,

$R_2 =$ Alkyl oder Aryl,

$X =$ Methylen, S, O, N, P oder Si,

$r = 4, 5, 6$ oder 8 ,

und

$R_3 =$ Hydroxyl und $R_4 = H$

oder

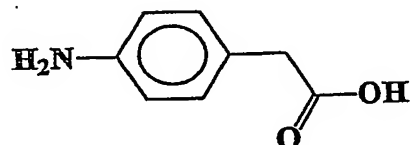
R_3 und $R_4 = O$, wobei R_3 und R_4 über Methylen, Ethylen oder Chinoxalin miteinander ver-

brückt sind,
wobei die aromatischen Systeme Heteroatome
aufweisen können, z.B. als Pyridin- oder Ox-
azol-Derivat,

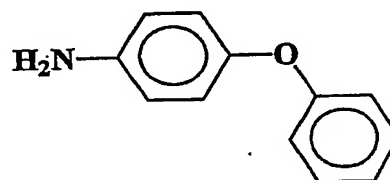
sowie mindestens einem Wirkstoff.

Als Azophenylfarbstoffe können die folgenden Verbindungen verwendet werden:

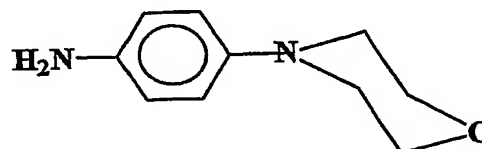
4-Aminophenylelessigsäure



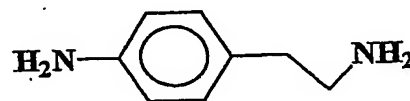
4-Phenoxyanilin



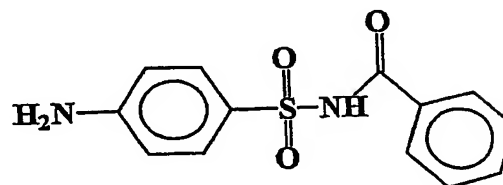
4-Morpholinoanilin



2-(4-Aminophenyl)ethylamin

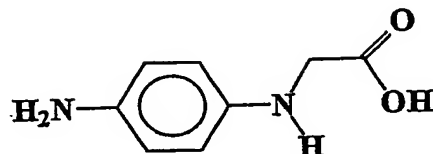


Sulfabenzamid



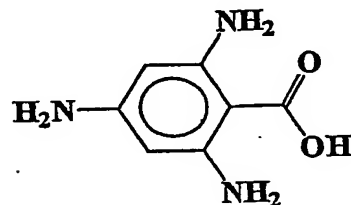
Amino-(4-aminophenyl)essigsäure (75176-85-1)

5



2,4,6-Triaminobenzoessäure

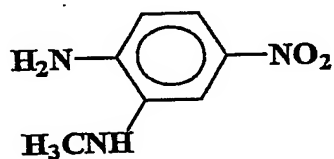
10



15

N-Methyl-4-nitro-1,2-phenylendiamin

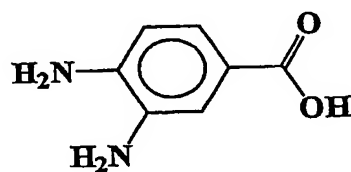
20



25

3,4-Diaminobenzoessäure

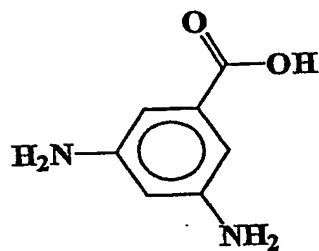
30



35

3,5-Diaminobenzoessäure

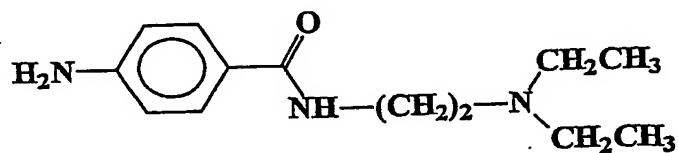
40



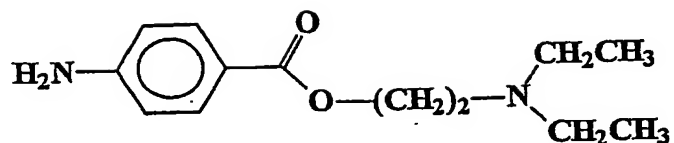
45

Procainamid Hydrochlorid

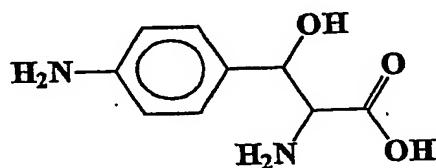
50



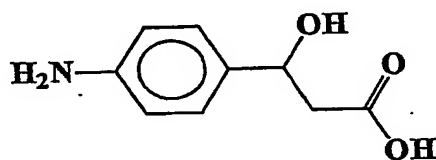
Procaine Hydrochlorid



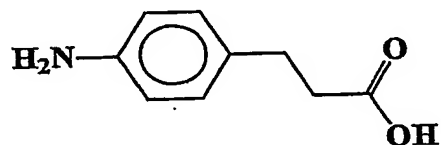
2-Amino-3-(4-aminophenyl)-3-hydroxypropionsäure



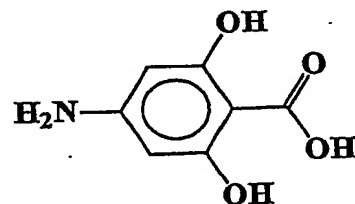
3-(4-Aminophenyl)-3-hydroxypropionsäure



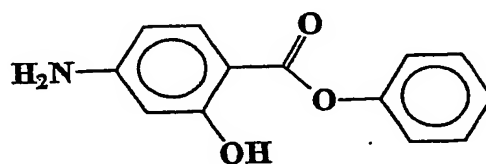
3-(4-Aminophenyl)propionsäure



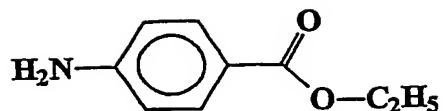
4-Amino-2,6-dihydroxybenzoesäure



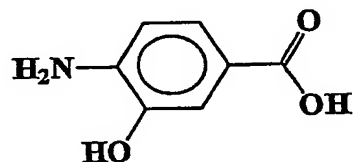
4-Aminosalicylsäure



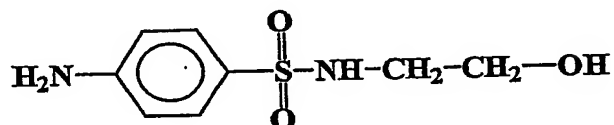
Ethyl-p-aminobenzoat
(Benzocaine)



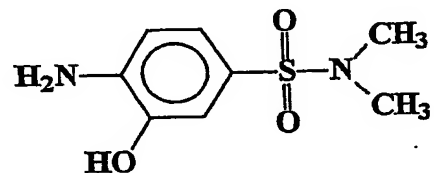
4-Amino-3-hydroxybenzoesäure



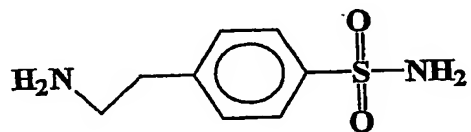
2-(4-Amino-phenylsulfonamido) ethanol



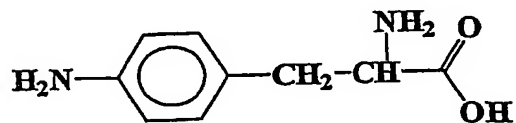
4-Amino-3-hydroxy-N,N-dimethylbenzensulfonamid



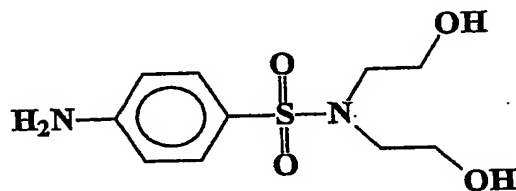
4-(2-Aminoethyl)benzensulfonamid



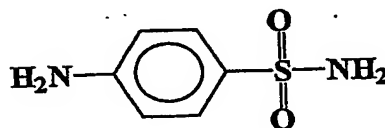
4-Amino-L-phenylalanin



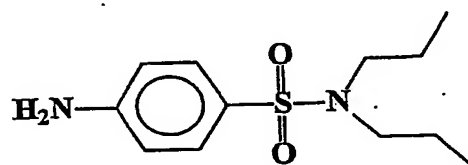
4-Amino-N,N-bis(2-hydroxyethyl)benzensulfonamid



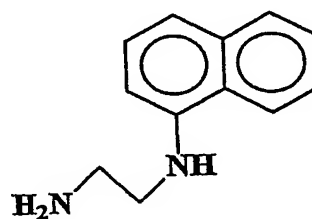
Sulfanilamid



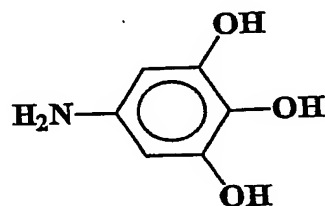
4-Amino-N,N-dipropylbenzensulfonamid



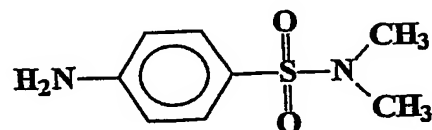
N-(1-Naphthyl)ethylendiamin Dihydrochlorid



5-Aminopyrogallol



4-Amino-N,N-dimethylbenzensulfonamid



Besonderheit der erfindungsgemäßen Lösung ist es, daß nicht der Wirkstoff, sondern das synthetische Trägersystem derart modifiziert wird, daß der Wirkstoff zu jedem gewünschten Wirkort transportiert und dort hinsichtlich Dosis und Zeitraum freigesetzt werden kann.

So kann die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs durch Einführung funktioneller Gruppen, wie z.B. Sulfonsäure-, Carbonsäure-, alkoholische und Amin-Gruppen erhöht werden.

Vorzugsweise ist das Trägersystem derart modifiziert, daß dieses einen Metaboliten zweiter Ordnung darstellt. Zur Modifizierung eignen sich hierzu besonders Sulfonsäure- oder Glucuronsäuregruppen. In diesem Fall liegt das Trägersystem als Metabolit zweiter Ordnung vor, so daß eine renale Ausscheidung desselben aus dem Körper möglich ist. Hierdurch können sehr kurze Verweilzeiten des Trägersystems im Körper realisiert werden. Werden dagegen lipophile Trägersysteme verwendet, so weisen diese eine deutlich höhere Verweildauer auf.

Ebenso kann das Trägersystem derart modifiziert werden, daß eine gezielte Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Trägersystem möglich ist. Dadurch kann die Freisetzung zeitlich so gestaltet werden, daß die gesamte Zeitskala von einer sofortigen Freisetzung der gesamten Wirkstoffmenge bis hin zu einer langanhaltenden kontinuierlichen Freisetzung möglich ist. Die Modifizierungsmöglichkeiten für die Steuerung der Freisetzung sind dabei:

- 1) die physikalisch-chemisch aktive Steuerung über die Art und Stärke der Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Carrier,

- 2) die physikalisch-chemisch induzierte Steuerung durch Aufhebung von Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Carrier, z.B. durch pH-Änderung,
- 5 3) die passive Steuerung durch Aufhebung von Wechselwirkung zwischen einzelnen Modulen bei Multi-komponentencarriern, sogenannten Kapseln oder Käfigen und
- 10 4) die metabolische Steuerung über den teilweisen metabolischen Abbau des Trägersystems.

Ein besonderer Vorteil des Trägers beruht darauf, daß dieser enzymatisch zersetzbar ist, z.B. durch Aldolasen, Ketolasen, Esterasen und Cytochrom P 450 und dabei gleichzeitig der Wirkstoff freigesetzt werden kann.

Für den enzymatischen Abbau stehen dabei drei unterschiedliche Typen für den Abbau zur Verfügung.

Beim Typ A ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R = Alkyl, Aryl, Alkoxy oder Aryloxy und X = Methylen kommt es zur Spaltung der Bindung zwischen aromatischem System und dem Rest OR. Durch die Abspaltung wird die eingefrorene Cone-Konformation aufgelöst, wodurch es zur Freisetzung des Wirkstoffs kommt. Man nennt dies auch Flip-off-Mechanismus. Die Bindungen werden insbesondere durch Cytochrom P 450 angegriffen, der Abbau ist sterisch nicht gehemmt und erfolgt schnell.

Beim Typ B ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X = S, P, N, Si kommt es zur enzymatischen Spaltung der Thiolbindung, wodurch eine Ringöffnung des Calixarens bzw. Resorcinarens erfolgt,

die die Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht.

Der Typ C bezieht sich alleine auf Resorcinarene. Bei verbrückten Verbindungen diesen Typs spricht man auch von sog. „Cavitands“. Aufgrund der im Vergleich zu den kelchförmigen Calixarenen tassenförmigen Struktur der Resorcinarene wird bei diesen durch eine über die Einheit X erfolgende weitere Brückenbindung die tassenförmige Struktur in eine kelchförmige Struktur überführt, die den Einschluß des Wirkstoffs ermöglicht. Durch enzymatische Spaltung an X kann diese Brückenstruktur aufgelöst werden, wodurch das Resorcinaren wieder in die tassenförmige Struktur übergeht, die die Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht.

Eine weitere vorteilhafte Weiterbildung sieht vor, daß der Träger mittels eines enzymatisch abbaubaren Linkers modifiziert ist und damit als Prodrug vorliegt.

Als weitere Alternative kann der Träger mit rezeptoranalogen Gruppen modifiziert sein, die endozytostatisch abbaubar sind. Hier sind insbesondere Aminosäuren- und Zuckermodifikationen zu nennen. Eine Optimierung auf den jeweiligen Rezeptor ist grundsätzlich möglich.

Vorzugsweise wird der Wirkstoff kovalent an den Träger gebunden. Ebenso ist es aber auch möglich, daß der Wirkstoff über einen Spacer an den Träger gebunden ist. Als Spacer dienen insbesondere Peptid- und Nucleotid-Spacer, welche enzymatisch gezielt abbaubar sind.

Als besondere Vorteile des Wirkstoff-Trägersystems ist zum einen anzusehen, daß man sich bei der Her-

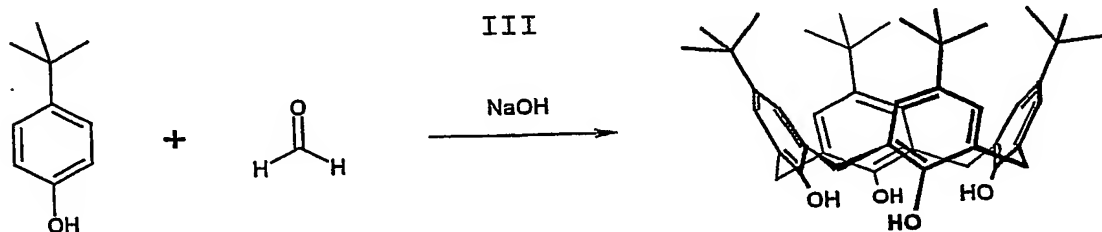
stellung auf wenige zentrale Wirkstoffe, welche geringe oder keine Nebenwirkungen haben, beschränken kann. Dies führt zum einen zu einer Kostenreduktion, zum anderen ist eine Verringerung der Anzahl der Wirkstoffe auch aus medizinischer Sicht hinsichtlich der Vermeidung bzw. Unterdrückung von Nebenwirkungen von Vorteil. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß der Träger hinsichtlich des jeweiligen Wirkortes gezielt optimiert werden kann, da die Funktionalisierung der vorliegenden Verbindungen in einfacher Weise möglich ist. In gleicher Weise lassen sich die Pharmakokinetik und der metabolistische Abbau auf einfache Weise steuern.

Anhand der nachfolgenden Beispiele soll der erfindungsgemäße Gegenstand näher erläutert werden, ohne diesen auf die genannten Ausführungsbeispiele zu beschränken.

Beispiel 1

Darstellung von *p*-tert-Butylcalix[4]aren

Die Darstellung erfolgt nach dem in Formel III dargestellten Reaktionsschema:



Folgende Verbindungen wurden für die Synthese eingesetzt:

| | | |
|---|-------------|--------|
| p-tert-Butylphenol | (1,332 mol) | 200 g |
| Formalin-Lösung (37%ig in H ₂ O) | (1,66 mol) | 125 ml |
| 5 Natriumhydroxid | (60 mmol) | 2,4 g |
| Wasser | | 8 ml |
| Diphenylether | | 2 l |
| Ethylacetat | | 3 l |
| Essigsäure, Wasser und Aceton zum Waschen. | | |

10

15

20

25

30

In einem 4-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Wasserabscheider, Rückflußkühler sowie einer Gas-Ein- und Auslassvorrichtung wird die Mischung aus p-tert-Butylphenol, Formalin-Lösung und wässriger Natriumhydroxid-Lösung 20 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bis das weiße Gemisch eine homogen-breiige Konsistenz hat. Dann wird mithilfe eines Heizbads auf 120°C erwärmt. Während des Erwärmens wird ein Stickstoff-Strom durch die Apparatur geblasen, um das Abscheiden des Wassers zu beschleunigen. Nach kurzer Zeit erkennt man eine leichte Gelbfärbung des Reaktionsgemisches. Nach ca. 1 Stunde schäumt das immer zäher werdende Gemisch auf, so dass der halbe Kolben gefüllt ist. Nach einer weiteren Stunde Heizen bei 120°C unter einem schwachen Stickstoff-Strom ist der inzwischen beige Kolbeninhalt glasartig erstarrt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und nimmt den Kolbeninhalt in Diphenylether auf und rührt erneut bei 80°C, bis der Rückstand vollständig gelöst ist. Die Temperatur wird auf 160°C erhöht und wieder ein starker Stickstoff-Strom durch die Apparatur geblasen, um das Wasser vollständig auszu-treiben. Dabei ändert

sich die Farbe des Reaktionsgemisches von beige nach schwarz. Wenn sich kaum noch Wasser abscheidet, wird das Heizbad durch einen Heizpilz und der Wasserabscheider durch einen Intensivkühler ersetzt und das Reaktionsgemisch für 4 Stunden unter Rückfluß (260°C) und schwachem Stickstoff-Strom erhitzt. Danach wird der Kolbeninhalt auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 2,5 l Ethylacetat versetzt und über Nacht gerührt. Es fällt ein brauner Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Das hell-braune Rohprodukt wird nacheinander mit 500 ml Essigsäure (30%), zweimal mit 500 ml Wasser und einmal mit 100 ml Aceton gewaschen. Der Rückstand wird in 1 l Toluol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgesaugt, mit Aceton gewaschen und am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Produkt ist weiß und feinpulvrig.

Die Ausbeute betrug 71,8 g (68% d. Lit.).

Folgende analytische Kenndaten konnten bestimmt werden:

IR (KBr, RT):

3130 (ν_{OH}); 3052, 3023 ($\nu_{\text{Aryl-H}}$); 2961, 2905, 2869 (ν_{CH_2}); 1605 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1481 (δ_{CH_2}).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

10,33 (s, 4H, Ar-OH); 7,05 (s, 8H, Ar-H); 4,26 und 3,49 (d, 8H, Ar-CH₂-Ar); 1,21 (s, 36H, CH₃).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

146,67 (C-OH); 144,38 (C-t-Butyl); 127,69 (C_{ar}-CH₂-); 125,93 (C_{ar}-H); 60,39 (C-CH₃); 34,00 (Ar-CH₂-Ar); 31,40 (CH₃).

5

MS (negatives FAB):

m/e = 647 [M-H]⁻ (berechnet für C₄₄H₅₆O₄: M = 648,9 g/mol)

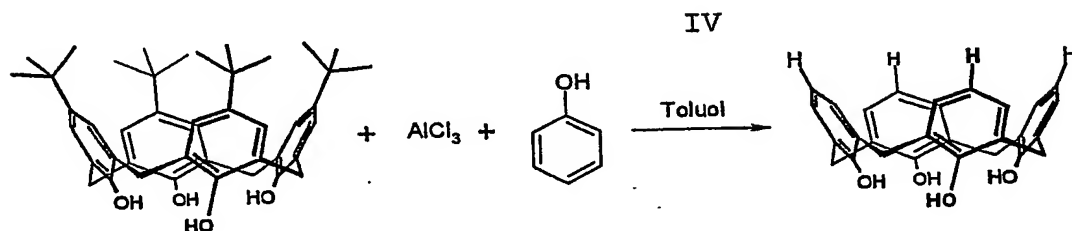
10

Beispiel 2

Darstellung von Calix[4]aren

15

Die Darstellung erfolgt nach dem in Formel IV dargestellten Reaktionsschema:



20

Folgende Ausgangsverbindungen wurden eingesetzt:

| | | |
|--------------------------------|------------|--------|
| p-tert-Butylcalix[4]aren | (100 mmol) | 65 g |
| AlCl ₃ (wasserfrei) | (530 mmol) | 71 g |
| Phenol (trocken) | (466 mmol) | 44 g |
| Toluol (absolut) | | 900 ml |
| 1 N Salzsäure | | 1,8 l |

25

Natriumsulfat zum Trocknen.

Ein 2-l-Dreihalskolben, ausgerüstet mit Gas-Ein- und -Ausleitungsvorrichtung und einem Trockenrohr, wird ausgeheizt, mehrmals evakuiert und mit Argon gespült.

Danach versetzt man Calix[4]aren mit Phenol unter Schutzgasatmosphäre. Man gibt unter Feuchtigkeitsausschluß und starkem Rühren Toluol und Aluminiumtrichlorid zu, wobei sich das Gemisch in eine braun-orange klare Lösung verwandelt. Der Kolbeninhalt wird 4 Stunden gerührt; dabei wird er immer trüber und es bildet sich ein beiger Niederschlag. Die Reaktion wird durch Zugabe von Salzsäure abgebrochen; die zwei entstandenen beigen Phasen über Nacht gerührt. Die inzwischen klaren Phasen werden danach getrennt und die organische Phase wird mit Wasser einmal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und der Zugabe von Methanol fällt das Rohprodukt in Form eines weißen, kristallinen Feststoffs aus. Dieser wird abgesaugt und in Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Das Trocknen am Ölpumpenvakuum liefert das weiße, feinpulvrige Produkt.

Die Ausbeute betrug 37,52 g (88,5 % d. Lit.).

Folgende analytische Kenndaten konnten bestimmt werden:

IR (KBr, RT):

3150 (ν_{OH}); 3092, 3054 (ν_{Aryl-H}); 2931, 2866 (ν_{CH_2});
1608, 1593 ($\nu_{C=C}$); 1466, 1448 (δ_{CH_2}).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS $\delta = 0$ ppm):

7,04 (d, 8H, Ar-H); 6,72 (t, 4H, Ar-H); 4,26 und 3,54 (br s, 8H, Ar- CH_2 -Ar);

^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3 , $\delta = 77$ ppm mit TMS):

148,77 (C-OH); 128,96 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2$); 128,23 (C_{ar});
122,22 (C_{ar}); 31,69 (Ar-CH_2)

5 MS (negatives FAB):

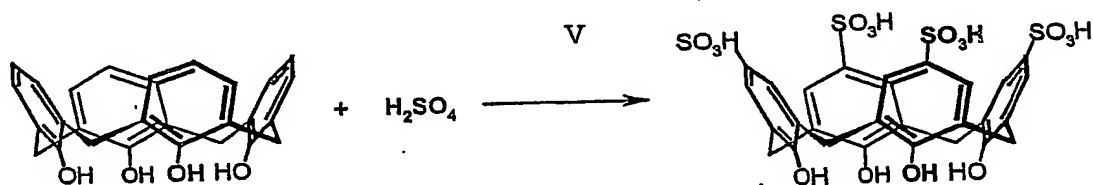
$m/e=423$ $[\text{M-H}]^-$ (berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$: $M = 424,5$
g/mol)

10 Nach der Zugabe von Salzsäure zum Abbruch der Reakti-
on ist es unbedingt erforderlich, das Reaktionsge-
misch mehr als 6 Stunden kräftig zu rühren. Geschieht
dies nicht, erhält man ein leicht verunreinigtes,
gelb-grünliches Produkt. Bei der Verunreinigung han-
delt es sich um eine nicht näher charakterisierte
15 aluminium-organische Verbindung.

Beispiel 3

20 Darstellung 5,11,17,23-Tetrasulfonsäurecalix[4]aren

Die Darstellung erfolgt nach dem in Formel V darge-
stellten Reaktionsschema:



25 Folgende Ausgangsverbindungen wurden eingesetzt:

| | | |
|------------------------|----------|-------|
| Calix[4]aren | (7 mmol) | 3 g |
| Schwefelsäure (98%) | | 30 ml |
| Methanol, Ethylacetat. | | |

In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Gas-Ein- und -Aus-
laßvorrichtung wird die Schwefelsäure auf einmal zum
Calix[4]aren zugegeben. Die Apparatur wird mit Argon
5 gespült und das Reaktionsgemisch bei 80°C etwa 4
Stunden gerührt. Der Reaktionsverlauf wird durch Pro-
beentnahme und Löslichkeitsüberprüfung in Wasser ver-
folgt. Ist das Gemisch ohne Rückstand in Wasser lös-
lich, wird die Reaktion abgebrochen. Das Rohprodukt
10 wird mit einer Glasfritte (4 A) abgesaugt, in Metha-
nol gelöst (um verbliebene Schwefelsäure zu entfer-
nen) und mit Ethylacetat gefällt. Der weiße Nieder-
schlag wird am Ölpumpenvakuum getrocknet.

15 Die Ausbeute betrug 4,25 g (68 % d. Lit.).

Folgende analytische Kenndaten konnten bestimmt wer-
den:

20 IR (KBr, RT):

3372, 3224, 3125 (ν_{OH}); 1473, 1461 (δ_{CH_2}); 1171
(ν_{SO_2}).

1H -NMR (400 MHz, D_2O δ = 4,65 ppm):

25 7,40 (s, 8H, Ar-H); 3,82 (br s, 8H, Ar-CH₂-Ar)

^{13}C -NMR (400 MHz, D_2O , CH_3OH δ = 50,2 ppm):

153,29 (C-OH); 137,24 (C-SO₃H); 129,83 (C_{ar}-CH₂-);
128,03 (C_{ar}); 32,05 (C_{ar}-CH₂-C_{ar}).

MS (MALDI-TOF):

$m/e=767,1$ $[M+Na]^+$ (berechnet für $C_{28}H_{24}O_{16}S_4$:
 $M=744,8$ g/mol)

5

Beispiel 4

Die Absorption von oral zugeführten Wirkstoffen kann anhand deren Fähigkeit, den Gastrointestinaltrakt zu passieren, bestimmt werden. In Abhängigkeit von den molekularen Eigenschaften können Wirkstoffe entweder den transzellulären oder den parazellulären Weg wählen oder in wenigen Ausnahmefällen auch einem aktiven Transportmechanismus folgen. Bei den letzten Varianten, die üblicherweise in einem künstlichen Membransystem nicht zugänglich sind, wurde im Rahmen dieser Untersuchung ein neues Testsystem (sog. PAMPORE-System) entwickelt, welches hydrophile Poren in der Lipid-Schicht aufweist. Das PAMPORE-System wurde von der Firma Pharmacelsus CRO in Saarbrücken entwickelt und geschützt. Die diesbezüglichen Untersuchungen wurden daher von der Pharmacelsus CRO durchgeführt.

Komponenten, die den transzellulären Weg wählen, wurden anhand einer herkömmlichen künstlichen Membran ohne hydrophile Poren untersucht. Die Kombination dieser beiden Testsysteme erlaubt die Untersuchung der Permeabilität einer Vielzahl von Wirkstoffen unabhängig von der Art des Transports, die sie bevorzugen.

Sämtliche Wirkstoff-Trägersysteme wurden zunächst als 2,5 bzw. 5 mM Standardlösung im Ethanol oder Tris-

Puffer hergestellt. In einem weiteren Schritt wie auf einer Endkonzentration von 125 bzw. 250 μM im Tris-Puffer bei einem pH-Wert von 7,4 verdünnt. Die Diffusionsdauer durch die künstliche Membrane betrug 16 Stunden. In der folgenden Tabelle 1 sind einzelne Calixarene als Wirkstoffträgersystem und deren Membrandurchdringungsfähigkeit aufgeführt.

Tabelle 1

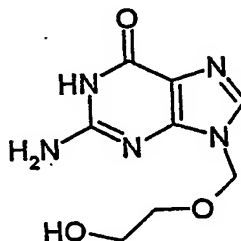
| Trägersystem | Membrandurchdringung (%) | |
|---|--------------------------|---------|
| | Standard | PAMPORE |
| Tetra[(dimethylamino-methyl)-calix[4]aren | <10 | 94 |
| Tetrasulfonsäurecalix[4]aren | <15 | 100 |
| Hexasulfonsäurecalix[6]aren | 0 | 100 |
| Tetramethyltetramethylresorcin[4]aren | <15 | 95 |
| p-tert-Butyltetraessigsäurecalix[4]aren | 16 | 88 |

Anhand des PAMPORE-Systems, nachdem hydrophile Poren in der Lipid-Schicht vorhanden sind, sind alle fünf Trägersysteme nahezu vollständig durch die Membran auf parazellulärem Weg hindurchgewandert. Auf der anderen Seite können die intakten Lipid-Membranen ohne hydrophile Poren durch die Trägersysteme nur in sehr geringem Umfang auf transzellulärem Weg passiert werden.

Beispiel 5

Modellsubstanz für die passive Freisetzung (ohne Enzyme, Typ I): Calix[4]aren-tetrasulfonsäure-Komplex mit Acyclovir (Formel VI)

VI

**Aktivität:**

Herpes simplex 1 > Herpes simplex 2 > Varicella Zoster; gegen Epstein Barr Virus nur in vitro, nicht aktive gegen CMV in erreichbaren Konzentrationen.

Pharmakokinetik:

Administration i.v. oder oral. Absorption im Magen-darmtrakt nur 15-20%, mit grosser Variabilität. Für optimale Wirkung, 5 mal tägliche Administration notwendig. Elimination: primär über Nieren, $t/2$ bei Niereninsuffizienz verlängert (von 3 Stunden bei normaler Funktion auf 18 Stunden bei Anurie), Anpassung des Dosisintervals (von 8 stdl. auf 12 stdl. auf 24 stdl.). Gute Verteilung im gesamten Körper, Liquor ca. 20-50% der Serumkonzentrationen.

Anwendung:

Herpes simplex

1. Mucokutane Herpes simplex Infektionen: Beschleunigung der Heilung

nigte Heilung der Läsionen, Virus-Ausscheidung,
Symptome; insgesamt mässiger Benefit

2. Rezidivierende mucokutane Herpes-Infektionen:
Chron. suppressive Therapie reduziert Anfallsrate

5 3. Herpes simplex Keratitis (topisch und systemisch)

4. Herpes simplex Encephalitis: hohe Dosis

5. Neonatale Herpes Infektion

10 6. Varizella Zoster Infektionen: Schnellere Heilung
(Symptome, Läsionen, Schmerzen), kein eindeutiger
Effekt auf postherpetische Neuralgien (Effekt ins-
gesamt marginal)

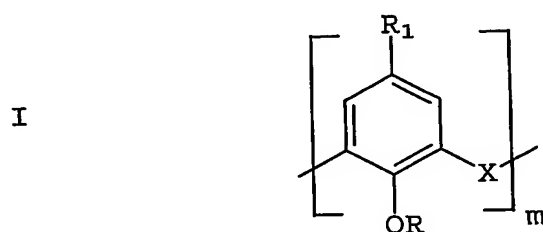
7. Bei immunsupprimierten Patienten (AIDS, Chemothe-
rapie): Verhinderung von Dissemination, schnellere
Heilung; i.v. Administration

15 Dieser Komplex wurde gewählt, da die Bioverfügbarkeit
von Acyclovir relativ schlecht ist und mittels des
Carriers deutlich verbessert werden soll. Auch eine
Depotwirkung bzw. 'slow drug release' soll bewirkt
werden.

20 Es wird ein 1:1-Komplex gebildet. Die Komplexbildung
liegt im Bereich 10^3 .

Patentansprüche

- 5 1. Wirkstoff-Trägersystem bestehend aus mindestens einem Trägermolekül aus der Gruppe der Calixarene der allgemeinen Formel I



mit $R = H$, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Aminosäuren, Zucker oder Kronenether,

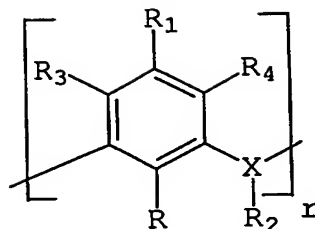
$R_1 = H$, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin, Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Aminosäuren, Zucker, Kronenether, Cyclo-dextrine, Purinbasen, Pyrimidinbasen oder Azophenylfarbstoffe,

$X = \text{Methylen, S, O, N, P oder Si und}$

$m = 4, 5, 6 \text{ oder } 8,$

wobei die aromatischen Systeme Heteroatome aufweisen können und/oder der Resorcinarene der allgemeinen Formel II

II



mit R = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit
1 bis 12 C-Atomen oder Aminosäuren,

5

R₁ = H, Alkyl, Aryl, Alkyloxy, Aryloxy, Amin,
Amid, Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit
1 bis 12 C-Atomen, Sulfonamide, Amino-
säuren, Zucker, Kronenether, Cyclo-
dextrine, Purinbasen, Pyrimidinbasen o-
der Azophenylfarbstoffe,

10

R₂ = Alkyl oder Aryl,

X = Methylen, S, O, N, P oder Si,

r = 4, 5, 6 oder 8,

15

und

R₃ = Hydroxyl und R₄ = H

oder

R₃ und R₄ = O, wobei R₃ und R₄ über Methylen,
Ethylen oder Chinoxalin miteinander ver-
brückt sind,

20

wobei die aromatischen Systeme Heteroatome
aufweisen können,
sowie mindestens einem Wirkstoff.

2. Wirkstoff-Trägersystem nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger zur Er-
höhung der Wasserlöslichkeit modifiziert ist,
insbesondere durch Sulfonsäure-, Carbonsäure-,
Amingruppen und/oder Alkohole.
3. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger zur
Einflußnahme auf die Pharmakokinetik des Sys-
tems, insbesondere durch Sulfonsäure- oder Glu-
curonsäuregruppen modifiziert und ein Metabolit
zweiter Ordnung ist.
4. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger unter
Freisetzung des Wirkstoffs, insbesondere durch
Aldolasen, Ketolasen, Esterasen und Cytochrom
P 450, enzymatisch zersetzbar ist.
5. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger mittels
eines enzymatisch abbaubaren Linkers modifiziert
ist und als Prodrug vorliegt.
6. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Träger mittels
rezeptoranaloger Gruppen modifiziert ist, die
endozytostatisch abbaubar sind.

- 5 7. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
 vorhergehenden Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff kova-
 lent an den Träger gebunden ist.
- 10 8. Wirkstoff-Trägersystem nach mindestens einem der
 vorhergehenden Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff über
 einen Spacer, z.B. Nukleotid- oder Peptid-
 Spacer, an den Träger gebunden ist.
- 15 9. Verwendung von Calixarenen und/oder Resorcinaren
 der allgemeinen Formel I oder II nach min-
 destens einem der Ansprüche 1 bis 8 als Träger-
 systeme für Wirkstoffe.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP 03/05830

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO 94 03164 A (GENELABS TECH INC ;HWANG KOU M (US); QI YOU MAO (US); LIU SU YING) 17 February 1994 (1994-02-17). page 66, line 25 -page 69, line 34; claim 16; figures 8,34A,34B; example 18; tables 1,2 | 1,9 |
| X | WO 96 14878 A (MOLECULAR BIOSYSTEMS INC) 23 May 1996 (1996-05-23) claims 1,23-26; figures 1-5; examples 6,7 | 1,7,9 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

13 October 2003

Date of mailing of the international search report

24/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tardi, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05830

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | <p>RUDKEVICH D M: "NANOSCALE MOLECULAR CONTAINERS"</p> <p>BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, JAPAN PUBLICATIONS TRADING CO. TOKYO, JP, vol. 75, no. 3, 2002, pages 393-413, XP001108703</p> <p>ISSN: 0009-2673</p> <p>abstract</p> <p>page 410, column 2, line 25-30; figures 1,4-8,10-12,19</p> <p style="text-align: center;">----</p> | 1,9 |
| A | <p>WO 95 01346 A (AKZO NOBEL NV ;KASPERSEN FRANCISCUS MICHAEL (NL); REINHOUDT DAVID)</p> <p>12 January 1995 (1995-01-12)</p> <p>page 6, line 26 -page 7, line 16; claims 5,12,13; figures 3,4; examples 9,10</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplemental sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

The current Claims 1-9 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compounds used in the examples.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal application No

PCT/EP 03/05830

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|--|--|
| WO 9403164 | A | 17-02-1994 | US 5441983 A AU 4803393 A CN 1100302 A WO 9403164 A1 | 15-08-1995 03-03-1994 22-03-1995 17-02-1994 |
| WO 9614878 | A | 23-05-1996 | US 5622687 A AU 4158596 A CA 2206288 A1 EP 0788376 A2 JP 10509946 T WO 9614878 A2 US 5846515 A | 22-04-1997 06-06-1996 23-05-1996 13-08-1997 29-09-1998 23-05-1996 08-12-1998 |
| WO 9501346 | A | 12-01-1995 | AU 7384394 A WO 9501346 A1 | 24-01-1995 12-01-1995 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05830

| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K47/30 | | |
|---|---|--|
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | WO 94 03164 A (GENELABS TECH INC ;HWANG KOU M (US); QI YOU MAO (US); LIU SU YING) 17. Februar 1994 (1994-02-17) Seite 66, Zeile 25 -Seite 69, Zeile 34; Anspruch 16; Abbildungen 8,34A,34B; Beispiel 18; Tabellen 1,2 | 1,9 |
| X | WO 96 14878 A (MOLECULAR BIOSYSTEMS INC) 23. Mai 1996 (1996-05-23) Ansprüche 1,23-26; Abbildungen 1-5; Beispiele 6,7 | 1,7,9 |
| --- -/--- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 13. Oktober 2003 | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 24/10/2003 |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Tardi, C |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| X | RUDKEVICH D M: "NANOSCALE MOLECULAR CONTAINERS" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, JAPAN PUBLICATIONS TRADING CO. TOKYO, JP, Bd. 75, Nr. 3, 2002, Seiten 393-413, XPO01108703 ISSN: 0009-2673 Zusammenfassung Seite 410, Spalte 2, Zeile 25-30; Abbildungen 1,4-8,10-12,19 ----- | 1,9 |
| A | WO 95 01346 A (AKZO NOBEL NV ;KASPERSEN FRANCISCUS MICHAEL (NL); REINHOUDT DAVID) 12. Januar 1995 (1995-01-12) Seite 6, Zeile 26 -Seite 7, Zeile 16; Ansprüche 5,12,13; Abbildungen 3,4; Beispiele 9,10 ----- | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/05830

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-9 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die in den Beispielen benutzten Verbindungen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatio: kienzelchen

PCT/EP 03/05830

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9403164 | A | 17-02-1994 | US 5441983 A 15-08-1995 |
| | | AU 4803393 A 03-03-1994 | |
| | | CN 1100302 A 22-03-1995 | |
| | | WO 9403164 A1 17-02-1994 | |
| WO 9614878 | A | 23-05-1996 | US 5622687 A 22-04-1997 |
| | | AU 4158596 A 06-06-1996 | |
| | | CA 2206288 A1 23-05-1996 | |
| | | EP 0788376 A2 13-08-1997 | |
| | | JP 10509946 T 29-09-1998 | |
| | | WO 9614878 A2 23-05-1996 | |
| | | US 5846515 A 08-12-1998 | |
| WO 9501346 | A | 12-01-1995 | AU 7384394 A 24-01-1995 |
| | | WO 9501346 A1 12-01-1995 | |